

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

**0 271 013  
A2**

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 87117946.1

22 Anmeldetag: 04.12.87

51 Int. Cl.4: **C07C 121/75**, C07C 121/66,  
C07D 317/60, C07D 319/08,  
C07D 319/18, A61K 31/275,  
A61K 31/335

30 Priorität: 11.12.86 DE 3642331

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.06.88 Patentblatt 88/24

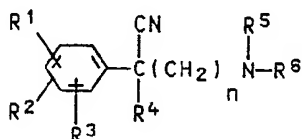
84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH ES FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**  
**Carl-Bosch-Strasse 38**  
**D-6700 Ludwigshafen(DE)**

72 Erfinder: **Seltz, Werner, Dr.**  
**Bismarckstrasse 22b**  
**D-6831 Plankstadt(DE)**  
Erfinder: **Unger, Liliane, Dr.**  
**Waltraudenstrasse 14**  
**D-6700 Ludwigshafen(DE)**  
Erfinder: **Raschack, Manfred, Dr.**  
**Donnersbergstrasse 7**  
**D-6714 Weisenheim am Sand(DE)**  
Erfinder: **Baldinger, Verena, Dr.**  
**Schiffsgasse 6**  
**D-6900 Heidelberg(DE)**  
Erfinder: **Ruebsamen, Klaus, Dr.**  
**Erschigweg 19**  
**D-6730 Neustadt(DE)**  
Erfinder: **Gries, Josef, Dr.**  
**Roemerweg 43**  
**D-6706 Wachenheim(DE)**

54 **Basisch substituierte Phenylacetonitrile, ihre Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.**

57 Es werden basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel I



I,

worin

R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

EP 0 271 013 A2

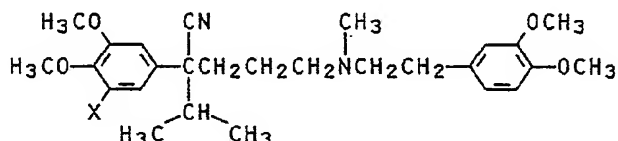
Basisch substituierte Phenylacetonitrile, ihre Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

# Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue basisch substituierte Phenylacetonitrile, deren Herstellung sowie Arzneimittel, welche diese Substanzen enthalten.

- 10 In DE-PS 1 544 810, DE-PS 1 493 904, DE-OS 15 93 921, DE-OS 16 43 429, EP-OS 147 707, EP-OS 64 158, EP-OS 157 206, DE-OS 35 38 063, DE-OS 35 37 715, EP-OS 180 810, JP-OS 146 001 = Derwent No. 86-078808/12, JP-OS 000 304 = Derwent No. 85-226650/37 und US-PS 4 593 042 sind basisch substituierte Phenylacetonitrile beschrieben. Aus dieser Verbindungsklasse
- 15 haben sich aufgrund ihrer calciumantagonistischen Wirkung Verapamil (X=H) und Gallopamil (X=OCH<sub>3</sub>),



in der Therapie der coronaren Herzkrankheiten und des Bluthochdrucks bewährt.

- 20 Für das Verapamilmolekül sind Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung verschiedentlich publiziert worden (Arzneim. Forsch./Drug Res. 5 (1981), 773).

Aufgrund dieser Struktur-Wirkungs-Betrachtungen und experimenteller

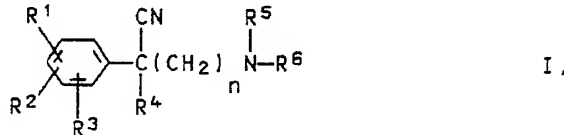
- 25 Arbeiten wurde von Mannhold [Drugs of Today 20(2), 69-90 (1984)] nachgewiesen, daß beide Arylreste des Verapamilmoleküls essentiell für die biologische Wirkung sind.

Die in den vorstehenden Patentschriften aufgeführten Verbindungen zeichnen

- 30 sich alle dadurch aus, daß der basische Stickstoff durch eine niedermolekulare Alkylgruppe und auf der rechten Seite des Stickstoffs durch eine Aralkylgruppe substituiert ist. Der basische Stickstoff und der Arylrest sind durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt, die auch Teil eines partiell hydrierten bicyclischen aromatischen oder hetero-
- 35 aromatischen Substituenten (z.B. Tetrahydronaphthyl- bzw. Isochromanring) oder Bestandteil eines Ringes (z.B. Piperidinring) sein können.

Auch weitergehende Abwandlungen des Verapamils, wie sie z.B. in den DE-OS 25 09 797 und DE-OS 24 60 593 beschrieben sind, enthalten als essentielles Strukturelement die Phenethylaminseitenkette.

- 5 Es wurde gefunden, daß neue basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel I



worin

- 10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, Trifluormethylgruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, Nitrogruppen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen bedeuten, wobei auch jeweils zwei Reste in Nachbarstellung zusammen Methylendioxy-, Ethylendioxy-, 1,3-Dioxatetramethylen-, Propylen- oder Butylengruppen bilden können,

- 15 R<sup>4</sup> eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ist,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest darstellt,

- 20 R<sup>6</sup> einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls einen Ring enthalten kann, darstellt und

n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

- 25 sowie deren Antipoden und Salze mit physiologisch verträglichen Säuren trotz Fehlen des Arylrestes in der Phenalkylseitenkette hochwirksam sind.

- 30 Als Halogenatome für R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> kommen bevorzugt Fluor- und Chloratome in Betracht. Bevorzugte Alkyl- und Alkoxygruppen für R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> sind solche mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Nitro- und Trifluormethylverbindungen sind solche mit einer Nitro- bzw. Trifluormethylgruppe. Der Rest R<sup>4</sup> enthält vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome.

Besonders interessant sind die folgenden Verbindungen:

- 35 5-[N-Methyl-N-(n-octyl)lamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropylvaleronitril und seine Enantiomeren,

- 5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren,  
 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren,  
 5 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren,  
 5-[N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren,  
 5-[N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]amino-2-phenyl-2-isopropyl-  
 10 valeronitril und seine Enantiomeren.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen z.B. in Frage: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure und Fumarsäure.

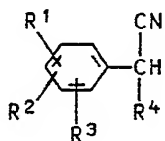
15

Die neuen Verbindungen besitzen mindestens ein asymmetrisches C-Atom und liegen daher in den verschiedenen enantiomeren Formen vor. Folglich können die Verbindungen I entweder in optisch aktiven Formen oder als racemische Mischungen hergestellt werden. Die Racemate der Verbindungen I

- 20 können durch herkömmliche Techniken, z.B. durch Trennung (fraktionierte Kristallisation, Säulenchromatographie) der diastereomeren Salze, in ihre optische Antipoden gespalten werden. Die diastereomeren Salze sind durch Umsetzung der Verbindungen I mit chiralen Säuren herstellbar. Die enantiomeren Formen können auch durch die Verwendung optisch aktiver Ausgangsverbindungen erhalten werden.  
 25

Die neuen Verbindungen werden hergestellt, indem man

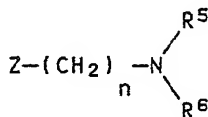
a) Phenylacetonitrile der Formel II



II,

30

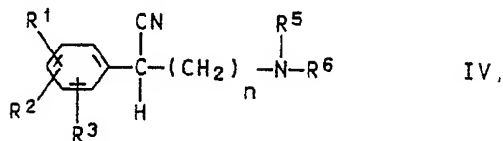
worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III



III,

worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n die angegebene Bedeutung haben und Z eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt oder

b) basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel IV



worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $n$  die angegebene Bedeutung haben mit Verbindungen der Formel V

5

 $\text{R}^4\text{---Z}$ 

V,

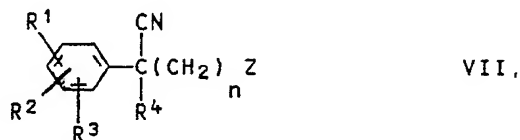
worin  $\text{R}^4$  und  $\text{Z}$  die vorstehende Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

10 c) Phenylacetonitrile der Formel VI



worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III und Verbindungen der Formel V umgesetzt oder

d) Phenylacetonitrile der Formel VII



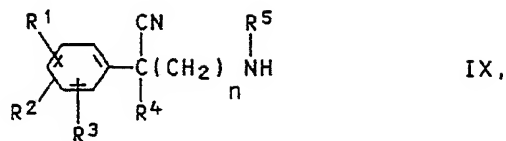
15

worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^4$ ,  $n$  und  $\text{Z}$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Alkylamin der Formel VIII

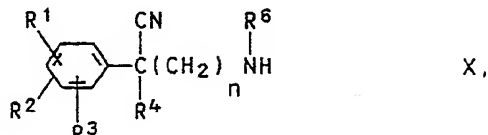


worin  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die obige Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

e) Phenylacetonitrile der Formel IX



bzw. der Formel X



worin  $R^1$  bis  $R^6$  und  $n$  die beschriebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel XI bzw. XII

5                                      XI                       $R^6-Z$                       bzw. XII                       $R^5-Z$

worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung (ausgenommen  $R^5 = H$ ) haben, zur Reaktion bringt oder

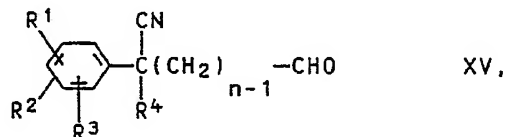
10 f) - falls die Reste  $R^5$  und  $R^6$  eine mit dem Stickstoffatom verbundene  $CH_2$ -Gruppe enthalten - Phenylacetonitrile der Formel IX bzw. X mit Aldehyden der Formel XIII bzw. XIV

XIII                       $R^7-CHO$                       bzw. XIV                       $R^8-CHO$

15

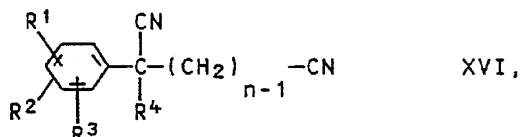
wobei  $R^7$  bzw.  $R^8$  so definiert sind, daß  $R^7-CH_2$  gleich  $R^5$  und  $R^8-CH_2$  gleich  $R^6$  bedeuten, unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

g) Aldehyde der Formel XV



20                      wobei  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten mit Alkylaminen der Formel VIII unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

h) Dinitrile der Formel XVI



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten in Gegenwart eines Alkylamins der Formel VIII reduziert oder

i) Nitrile der Formel XVII bzw. XVIII

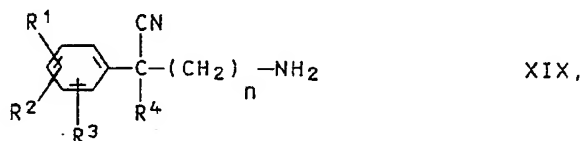
5



wobei  $R^7$  bzw.  $R^8$  wie vorstehend definiert sind und  $R^7$  nicht Wasserstoff bedeuten kann, mit Phenylacetonitrilen der Formel IX bzw. X hydriert oder

10

k) - falls  $R^6$  eine mit dem Stickstoffatom verbundene  $CH_2$ -Gruppe enthält - Phenylacetonitrile der Formel XIX



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten, in Gegenwart von Nitrilen der Formel XVIII hydriert

15

und in den so erhaltenen Verbindungen, falls  $R^5$  ein Wasserstoffatom darstellt, gewünschtenfalls eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe einführt und anschließend die Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

20

Die Umsetzung a) kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man ein CH-acides Phenylacetonitril der Formel II in einem inerten Lösungsmittel mit einer Base metalliert und anschließend mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Gegebenenfalls kann auch so verfahren werden, daß die Base zu einer Lösung von Verbindungen der Formel II und III zugegeben wird.

25

Als Basen kommen in Betracht: Alkalimetall-hydride, -hydroxide, -alkoholate, -amide und metallorganische Verbindungen. Vorzugsweise werden verwendet: Natriumamidpulver und -suspension, Kaliumhydroxidpulver, Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid.

30

Als Lösungsmittel für die Reaktion eignen sich aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, jedoch sind auch höhersiedende aliphatische Ether und dipolar aprotische Lösungsmittel geeignet. Bevorzugt wird mit Toluol gearbeitet.

35

Reaktion a) kann auch nach einem phasentransferkatalysierten Verfahren durchgeführt werden. Als Katalysatoren finden quartäre Ammonium-, Phosphoniumsalze, Kronenether, Polyethylenglykol-dialkylether (z.B. PEG 600-dibutylether) und Tris-(3,6-dioxaheptyl)amin (TDA-1) Verwendung.

5

Die Reaktionstemperaturen sind von den eingesetzten Basen abhängig, z.B. wird mit Butyllithium bei Temperaturen zwischen 0 und -100°C und bei Verwendung von Natriumamid vorzugsweise bei 50 bis 150°C gearbeitet.

- 10 Als Austrittsgruppen Z eignen sich beispielsweise Chlor, Brom, Schwefelsäureester, Tosylate, Mesylate oder Triflate.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV zu den erfindungsgemäßen Verbindungen (Verfahren b) erfolgt in ähnlicher Weise wie bei

- 15 Verfahren a).

Als Reaktionspartner kommen Alkanderivate der Formel V in Frage, wobei die Austrittsgruppe Z die gleiche Bedeutung wie oben hat.

- 20 Bei Verfahren c) kann die Reihenfolge der Zugabe der Verbindungen III, V und VI beliebig gewählt und auf eine Isolierung von Zwischenprodukten verzichtet werden.

- Die Reaktion d) erfolgt durch einfaches Erhitzen der Reaktionspartner auf vorzugsweise 120 bis 180°C. Sie kann auch in einem Lösungsmittel erfolgen, doch ist dieses nicht erforderlich. Dasselbe gilt für die Umsetzung e). Als Z eignet sich in beiden Fällen Halogen, vorzugsweise Chlor und Brom, jedoch sind auch Mesylate und Tosylate geeignet.

- 30 Die Umsetzungen d) und e) werden bevorzugt in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, z.B. wasserfreies Kaliumcarbonat oder Triethylamin, durchgeführt. Als säurebindendes Mittel kann auch ein zusätzliches Äquivalent des Amins (Formel VIII, IX oder X) eingesetzt werden. Die Reaktionstemperatur kann von Raumtemperatur bis 120°C gewählt werden. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 70 und 100°C durchgeführt.

- Beim Verfahren f) und g) werden die Aldehyde der Formel XIII, XIV und XV mit den Aminen VIII, IX und X in einer Kondensation unter reduktiven Bedingungen umgesetzt.



Als Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, Alkohole oder niedrige Fettsäuren geeignet. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise 20 bis 70°C.

5

Als Reduktionsmittel kommen in Betracht: Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z.B. PtO<sub>2</sub>, Pd/C, Nickel- oder Kobalt-Katalysatoren, naszierender Wasserstoff, den man aus Metall und Säure erhält, komplexe Metallhydride (z.B. NaBH<sub>4</sub>) oder Hydridendonatoren (z.B. Ameisensäure).

10

Wird die Reduktion in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt, so arbeitet man bevorzugt bei Atmosphärendruck.

Die Methylierung von Verbindungen der Formel X kann auch nach Leukart-  
15 Wallach mit Formaldehyd/Ameisensäure durchgeführt werden.

Die Reduktion des Dinitrils der Formel XVI in Gegenwart eines Alkylamins der Formel VIII, worin R<sup>5</sup> auch Wasserstoff sein kann (Umsetzung h und m) bzw. von Nitrilen der Formel XVII und XVIII in Gegenwart von Phenylaceto-  
20 nitrilen der Formel IX und X (Umsetzung i und k) erfolgt vorzugsweise als katalytische Hydrierung mit einem Edelmetallkatalysator, vorzugsweise Pd/C. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 30 und 80°C, vorzugsweise bei 60°C. Die Reaktion kann unter Normaldruck oder Überdruck bis 6 bar erfolgen. Als Lösungsmittel werden niedrige Alkohole, Essigsäure oder  
25 aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise niedrige aliphatische Alkohole, wie Ethanol, verwendet. Bezogen auf das eingesetzte Amin sind 0,1 bis 10 Gew.% Pd/C-Katalysator erforderlich, wobei der Katalysator 1 bis 10 Gew.% Pd auf Kohlenstoff enthält.

30 Die vorstehenden Reaktionen und die Herstellung der Ausgangsstoffe sind beschrieben in: DE-PS 1 154 810, DE-PS 1 493 904, DE-PS 1 158 083, DE-PS 2 059 923, DE-OS 22 63 527, DE-PS 2 631 222, DE-OS 30 34 221, EP 165 322, EP 64 148 und EP 47 888.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren physiologische Säureadditionssalze haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie wirken als hochaktive Ca-Antagonisten dilatatorisch auf periphere und zentrale Gefäße und schützen Gehirn, periphere Organe (wie Herz und Niere) und Gefäße vor Schäden, die durch gesteigerte Ca-Mobilisierung bzw.  
40 Ca-Überladung wie z.B. bei Hypoxie und Ischämie hervorgerufen werden. Darüber hinaus hemmen die Verbindungen die Magensäuresekretion und besitzen cytoprotektive und antiulceröse Wirkung. Schließlich sind sie in der Lage, Spasmen der Bronchialmuskulatur zu verhindern oder zu lösen.

Zusätzlich zeigen diese Verbindungen eine starke Antiserotonin-Wirkung. Es ist bekannt, daß Serotonin an der Entstehung von Spasmen zentraler und peripherer Gefäße sowie bei der zu Gefäßverschlüssen führenden Blutplättchenaggregation beteiligt ist und dabei je nach klinischem Bild die Bedeutung der durch Ca-Ionen bedingten Erregungen sogar übertreffen kann. Bei solchen Erkrankungen finden sowohl Ca-Antagonisten als auch Serotonin-Antagonisten Verwendung. Es ist deshalb von therapeutischem Wert, beide Wirkprinzipien in einer molekularen Struktur vereint zu haben.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher geeignet zur Behandlung von Herzkreislaferkrankungen, insbesondere coronarer Herzerkrankung, Vasospasmen, cerebraler Ischämie, Hypertonie und Kreislaufschock. Weiterhin können sie zur Prophylaxe und zur Therapie von Magen- und Duodenalulcera sowie asthmatischer Erkrankungen verwendet werden.

15

Die Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral gegeben werden. Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei

20 parenteraler Gabe. Im Normalfall werden tägliche Dosen von 1 bis 5 mg/kg oral und 0,05 bis 0,25 mg/kg parenteral angewendet.

Die Wirkqualität der erfindungsgemäßen Substanzen wurde mit folgenden Tests erfaßt:

25

a) Bindung an den Kalzium-Kanal

Verdrängung der spezifischen (S)-<sup>3</sup>H-Devapamil-Bindung in Membranpräparationen von Meerschweinchen-Skelettmuskel

30 b) Bindung an den Serotonin-S<sub>2</sub>-Rezeptor

Verdrängung der spezifischen <sup>3</sup>H-Ketanserin-Bindung in Membranpräparationen von Cerebral-Cortex der Ratte

35

Membranhomogenat wurde mit steigenden Konzentrationen ( $10^{-10}$ - $10^{-6}$  M) von Prüfsubstanz und einer festen Konzentration von 1 nM Radioligand ((S)-<sup>3</sup>H-Devapamil bzw. <sup>3</sup>H-Ketanserin) 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Der gebundene und der freie Radioligand wurde durch Filtration über Glasfaserfilter getrennt und die Menge des auf dem Filter zurückgehaltenen Radioliganden mittels Flüssigkeitszintillationsmessung bestimmt. Es wurden 2 Versuche in 3fachem Ansatz durchgeführt.

40

Die Kompetitionskonstante ( $K_i$ -Werte in nM) wurde durch nicht-lineare Regressionsanalyse an einem IBM-Rechner in Anlehnung an das Programm Ligand von Munson und Rodbard (Analytical Biochemistry 107, 220, 1980) berechnet.

5

Wie die Tabelle zeigt, sind die Kompetitionskonstanten der erfindungsgemäßen Substanzen im Test auf Kalzium-Kanal-Bindung und Serotonin- $S_2$ -Rezeptorbindung niedriger als die der Vergleichssubstanz Verapamil.

10

Dementsprechend ist die Affinität der erfindungsgemäßen Substanzen zum Kalzium-Kanal bis zu 14fach und zum Serotonin- $S_2$ -Rezeptor bis zu 63fach höher.

Tabelle

Substanz des Beispiels Nr.	$K_i$ (nM)	
	(S)- $^3H$ -Devapamil- Verdrängung	$^3H$ -Ketanserlin- Verdrängung
1	16,2	5
2	19,1	21
4	5,2	26,4
5	11,9	20
6	2,9	11,2
10	9,2	2,8
11	5,8	10,7
13	3,4	3,3
15	7,5	6,8
16	34,2	3,6
18	36,7	4
23	11,6	48,4
24	8,6	21,1
Verapamil	41	177

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in die üblichen galenischen

35 Anwendungsformen, wie Tabletten, Dragees, Lösungen, Emulsionen, Pulver, Kapseln oder Depotformen gebracht werden, wobei zu deren Herstellung die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie die üblichen Fertigungsverfahren herangezogen werden können. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen,

40 beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes, wie

Carboxipolymethylen, Carboximethylencellulose, Celluloseacetatphalat oder Polyvinylacetat erhalten werden.

- Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend  
5 können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten  
Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, bei-  
spielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid  
oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder  
zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren  
10 Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung  
eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei  
den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können  
15 zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder  
Zucker, sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie  
Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten.

- Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie  
20 Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensations-  
produkte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid oder Schutzstoffe, wie  
p-Hydroxibenzoate, enthalten.

- Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von  
25 Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxibenzoaten oder Stabilisatoren, wie  
Komplexonen, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen  
abgefüllt.

- Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können  
30 beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten  
Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln  
einkapselt.

- Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür  
35 vorgesehenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit üblichen Träger-  
mitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. dessen Derivaten,  
herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken:

## Beispiel 1

5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethyl]amino-2-(3-methoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

5

Eine Lösung von 18,9 g (0,1 Mol)  $\alpha$ -Isopropyl-3-methoxyphenylacetonitril und 21,8 g (0,1 Mol) N-(3-Chlorpropyl)-N-methyl-2-cyclohexylethylamin in 100 ml Toluol wurde unter Rühren auf 85°C erwärmt. Anschließend wurden innerhalb von 2 h 8 g (0,1 Mol) 50 %ige toluolische Natriumamidsuspension zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei 85°C nachgerührt und nach dem Erkalten mit 200 ml Eiswasser versetzt. Die Toluolphase wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend das Toluol im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in 150 ml Ethanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und aus 200 ml Isopropanol umkristallisiert. Man isolierte 34,6 g (85 %) Hydrochlorid, Fp. 144-145°C.

## Beispiel 2

20 5-[N-Methyl-N-(n-decyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

41,9 g (0,1 Mol) 5-[N-Methyl-N-(n-decyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeronitril wurden in 200 ml Toluol gelöst und mit 4,7 g (0,12 Mol)

25 pulverisiertem Natriumamid 1 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt.

Anschließend tropfte man innerhalb von 60 min eine Lösung von 15,7 g (0,12 Mol) Isopropylbromid in 30 ml Toluol zu und erhitzte noch 2 h unter Rückfluß. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, die Toluolphase mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend das Toluol

30 abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Isopropanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt. Nach Absaugen wurde das Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert. Man isolierte 45,7 g (92 %) Hydrochlorid, Fp. 116-117°C.

## 35 Beispiel 3

5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril

11,7 g (0,1 Mol) Phenylacetonitril wurden in 15 ml Toluol gelöst und mit 40 52 g (0,8 Mol) 85 %igem Kaliumhydroxidpulver und 0,2 g Tris-(3,6-dioxahexptyl)amin versetzt. Anschließend wurden unter Rühren 12,3 g Isopropylbromid so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur 50°C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 50°C nachgerührt und anschließend

eine Lösung von 22,0 g (0,1 Mol) N-(3-Chlorpropyl)-N-methyl-octylamin in 200 ml Toluol bei 90°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 3 h bei 90°C gerührt, nach Erkalten mit 100 ml Wasser versetzt und die Toluolphase abgetrennt. Nach Abdestillieren des Toluols erhielt man ein gelbes Öl, das über eine Kieselgelsäule mit einem Lösungsmittelgemisch aus 5 Methylenchlorid/Aceton/Methanol (9/1/0,5) chromatographiert wurde. Man isolierte 24,0 g Base.

10 Analyse: ber. C 80,6 H 11,2 N 8,2  
gef. C 80,5 H 11,1 N 8,2

#### Beispiel 4

15 5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

41,9 g (0,1 Mol) 5-[N-(n-Octyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril wurden in der Kälte in 50 ml Ameisensäure gelöst und nach Zugabe von 11,9 ml 35 %iger wäßriger Formalinlösung (0,15 Mol) bis 20 zur Beendigung der Kohlendioxidentwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt, durch Zugabe von Ammoniak alkalisch gemacht und mit Ether die abgeschiedene Base extrahiert. Die etherische Lösung wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend wurde der Ether abdestilliert. 25 Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule chromatographiert und anschließend in das Hydrochlorid überführt. Man erhielt 43,2 g (92 %), Fp. 169-171°C.

#### Beispiel 5

30 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(3,5-diethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

32,4 g (0,1 Mol) α-Isopropyl-α-(3-chlorpropyl)-3,5-diethoxyphenylacetonitril wurden in 45 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst und mit 30 g 35 wasserfreiem gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h auf 80°C erhitzt, nach Abkühlen mit 500 ml Wasser versetzt und zweimal mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und der Ether abdestilliert. Die 40 erhaltene Rohbase wurde chromatographisch gereinigt. Man isolierte 32,2 g (75 %) Base.

Analyse: ber. C 75,6 H 10,3 N 6,5  
gef. C 75,5 H 10,1 N 6,6

## Beispiel 6

(S)-5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

5

38,5 g (0,1 Mol) (S)- $\alpha$ -Isopropyl- $\alpha$ -(3-methansulfonyloxypropyl)-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril (Fp. 101°C,  $[\alpha]_D^{20} = 20^\circ$ , c = 10 mg/ml, EtOH, d = 10 cm), 31,5 g N-Methyl-octylamin und 0,5 g Tetrabutylammoniumbromid wurden in 100 ml Acetonitril 2,5 h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wurde  
10 das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegossen und zweimal mit je 150 ml n-Hexan extrahiert. Die n-Hexanphase wurde mehrmals mit wäßriger Kochsalzlösung gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet und anschließend das n-Hexan abdestilliert. Die Rohbase wurde in einem Ether-Diisopropylether-Gemisch (3/2) gelöst und bis zum leicht sauren pH-Wert mit ethanolischer  
15 Salzsäure versetzt. Man isolierte 33,8 g (78 %) Hydrochlorid, Fp. 131-133°C,  $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$  (c = 10 mg/ml, Ethanol, d = 10 cm)

## Beispiel 7

20

(R)-5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Analog Beispiel 5 wurden aus 32,6 g (0,1 Mol) (R)- $\alpha$ -Isopropyl- $\alpha$ -(3-chlorpropyl)-3,4,5-trimethoxyphenylacetonitril (DE-PS 2 059 985) und 14,3 g  
25 (0,1 Mol) N-Methyl-octylamin der rechtsdrehende Antipode in Form des Hydrochlorids erhalten, Fp. 131-133°C,  $[\alpha]_D^{20} = +8,8^\circ$  (c = 10 mg/ml, EtOH, d = 10 cm)

## 30 Beispiel 8

5-[N-(2-Cyclohexyl)ethyl]amino-2-(3,5-diethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

35 Analog Beispiel 5 wurden aus 30,4 g (0,1 Mol) 5-Amino-2-(3,5-diethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und 19,1 g (0,1 Mol) 2-Bromethyl-cyclohexan nach chromatographischer Reinigung 25,7 g (62 %) Base isoliert.

Analyse: ber. C 75,3    H 10,2    N 6,8  
40            gef. C 75,4    H 10,0    N 6,7

## Beispiel 9

## 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril

- 5 21,5 g (0,1 Mol) 4-Phenyl-4-cyano-5-methylhexanal und 14,1 g (0,1 Mol) N-Methyl-2-cyclohexylethylamin wurden in 100 ml Toluol gelöst. Dazu gab man in der Kälte 4,6 g (0,1 Mol) Ameisensäure. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Abklingen der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde mit wäßriger Kaliumcarbonatlösung versetzt, das
- 10 freigesetzte Amin mit Ether extrahiert und die etherische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Ethers wurde die ölige Base in Isopropanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Isopropanol 34,7 g Hydrochlorid, Fp. 142-144°C.

15

## Beispiel 10

## 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

20

- Ein Gemisch aus 29,0 g (0,1 Mol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-5-methylamino-valeronitril (hergestellt durch katalytische Hydrierung von 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-1,3-dicyanopropan) und 12,6 g Cyclohexylacetaldehyd wurde mit 400 mg 5 %igem Palladium auf Kohle in 100 ml
- 25 Toluol katalytisch unter Atmosphärendruck bei 25 bis 30°C 10 h reduziert. Nach Entfernung des Katalysators wurde die toluolische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend wurde das Toluol abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man isolierte 32,1 g (80 %) farblose Base.

30

Analyse: ber. C 75,0    H 10,1    N 7,0  
          gef. C 75,3    H 10,1    N 7,1

## Beispiel 11

35

## 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

- In einer Hydrierapparatur wurden 30,2 g 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-1,3-dicyanopropan in 150 ml Isopropanol gelöst, mit 4 g 5 %igem Pd/C versetzt und mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von 2 ml wäßriger Cetyl-trimethyl-ammoniumchlorid-Lösung wurde unter kräftigem Rühren ein Wasserstoffstrom durch die Apparatur geleitet und das Vorratsgefäß mit
- 40



Wasserstoff gefüllt. Dann gab man 14,1 g (0,1 Mol) N-Methyl-2-cyclohexylethylamin zu dem Reaktionsgemisch und hydrierte bei 50°C bis 60°C unter leichtem Wasserstoffüberdruck. Nach 2 h war die Hydrierung beendet. Nach Abtrennen des Katalysators wurde das Isopropanol abdestilliert, der  
5 Rückstand in Essigester aufgenommen und mit ethanolischer Salzsäure versetzt. Man isolierte 39,7 g (85 %) Hydrochlorid, Fp. 171-173°C.

## Beispiel 12

## 10 5-[N-(2-Cyclohexyl)ethylamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Analog Beispiel 11 wurden aus 30,6 g (0,1 Mol) 5-Amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und 12,3 g (0,1 Mol) Cyclohexylaceto-  
15 nitril 35,4 g (85 %) Base isoliert, die säulenchromatographisch gereinigt wurde.

Analyse: ber. C 72,1 H 9,7 N 6,7  
gef. C 72,0 H 9,8 N 6,8

20

In analoger Weise erhielt man:

13) (S)-5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid  
25 Fp. 175-176°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = -9,5^{\circ}$  (c = 10 mg/ml EtOH, d = 10 cm)

14) (R)-5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid  
Fp. 175-176°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = +9,1^{\circ}$  (c = 10 mg/ml EtOH, d = 10 cm)

30

15) 5-[N-Methyl-N-(n-octen-3-yl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid  
Fp. 176°C

35 16) 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(2-nitro-3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Analyse: ber. C 67,4 H 8,8 N 9,4  
gef. C 67,5 H 8,7 N 9,4

40 17) 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethylamino-2-(4-nitro-3,5-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Analyse: ber. C 67,4 H 8,8 N 9,4  
gef. C 67,2 H 8,8 N 9,3

18) 5-[N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]}amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril

Analyse: ber. C 81,6 H 10,1 N 8,3  
gef. C 81,8 H 9,8 N 8,4

5

19) 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethyl]amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 131-132°C

20) 5-[N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]}amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 165-167°C

10

21) 5-[N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]}amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Analyse: ber. C 75,3 H 9,6 N 7,0  
gef. C 75,2 H 8,9 N 7,0

15

22) 5-[N-Methyl-N-(n-nonyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 142-143°C

20 23) 5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 150-152°C

24) (S)-5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 143-145°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = -9,0^{\circ}$   
(c = 10 mg/ml, EtOH, d = 10 cm)

25

25) (R)-5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 143-145°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = -9,0^{\circ}$   
(c = 10 mg/ml, EtOH, d = 10 cm)

30

26) (S)-5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)]amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid  
Fp. 180-183°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = -9,4^{\circ}$ , (c = 10 mg/ml EtOH, d = 10 cm)

35 27) (R)-5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)]amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril-hydrochlorid  
Fp. 180-183°C,  $[\alpha]_{589}^{20} = +9,4^{\circ}$ , (c = 10 mg/ml EtOH, d = 10 cm)

40 28) 5-[N-[2-(Cyclohexen-1-yl)ethyl]}amino-2-isopropyl-2-phenyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 180-182°C

29) 5-[N-2-(Cyclohexyl)ethyl-N-methyl]amino-2,2-diphenyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 82-84°C

30) 5-[N-2-(Cyclohexyl)ethyl-N-methylamino-2-(cyclohexen-1-yl)-2-phenyl-valeronitril-hydrochlorid, Fp. 150-152°C

Analog können hergestellt werden:

- 5
- 4-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-butyronitril,
- 6-[N-(n-Heptyl)-N-methylamino-2-(n-propyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-capronitril,
- 10 5-[N-(n-Butyl)-N-(n-hexyl)amino-2-isopropyl-2-(3-methoxyphenyl)-valeronitril,
- 5-(N-Ethyl-N-(n-undecyl)amino-2-isopropyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeronitril,
- 5-[N-(2-Cyclohexyl)ethyl-N-methylamino-2-isopropyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-valeronitril,
- 15 5-[N-(n-Dodecyl)-N-methylamino-2-(4-chlorphenyl)-2-allyl-valeronitril,
- 5-[N-(2-Cyclohexyl)ethyl-N-methylamino-2-(3-fluorphenyl)-2-isopropyl-valeronitril,
- 5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-isopropyl-2-(m-tolyl)-valeronitril,
- 20 5-[N-Methyl-N-(n-nonyl)amino-2-(4-ethylphenyl)-2-isopropyl-valeronitril,
- 5-[N-(2-Cyclohexyl)ethyl-N-methylamino-2-(4-tert.butylphenyl)-2-isopropyl-valeronitril,
- 5-[N-Methyl-N-(n-octyl)amino-2-isopropyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-2)-valeronitril,
- 25 5-[N-(2-Cyclohexyl)ethyl-N-methylamino-2-isopropyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-valeronitril,
- 5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)amino-2-(1,3-benzodioxan-6-yl)-2-isopropyl-valeronitril,
- 5-[N-Ethyl-N-(n-octyl)amino-2-(1,4-benzodioxan-6-yl)-2-isopropyl-
- 30 valeronitril

#### Beispiel A

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender

35 Zusammensetzung gepreßt:

- 40      mg Substanz des Beispiels 11
- 120      mg Maisstärke
- 13,5    mg Gelatine
- 40 45    mg Milchzucker
- 2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
- 6,75 mg Kartoffelstärke (als 6 Ziger Kleister).

Beispiel B

In üblicher Weise werden Dragees folgender Zusammensetzung hergestellt:

- 5 20 mg Substanz des Beispiels 11  
60 mg Kernmasse  
60 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und  
10 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat  
60:40, vgl. Pharm.Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus  
5 Teilen Rohzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und  
1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem  
magensaftresistenten Überzug versehen.

15

Beispiel C

- 10 g Substanz des Beispiels 11 werden in 5000 ml Wasser unter Zusatz von  
NaCl gelöst und mit 0,1 N NaOH auf pH 6,0 eingestellt, so daß eine blut-  
20 isotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml dieser Lösung werden in Ampullen  
gefüllt und sterilisiert.

25

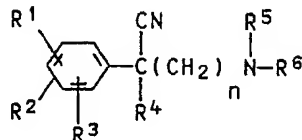
30

35

40

## Patentansprüche

1. Basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel I



I,

worin

- 5  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, Trifluormethylgruppen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylgruppen, Nitrogruppen oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen bedeuten, wobei auch jeweils zwei Reste in Nachbarstellung zusammen Methylenedioxy-, Ethylen-  
10 dioxy-, 1,3-Dioxatetramethylen-, Propylen- oder Butylengruppen bilden können,

$\text{R}^4$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 8 C-Atomen oder eine Phenylgruppe ist,

- 15  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder einen  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest darstellt,

$\text{R}^6$  einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls einen Ring enthalten kann, darstellt und

20

$n$  die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

sowie deren Antipoden und Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

25

2. 5-[N-Methyl-N-(n-octyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren

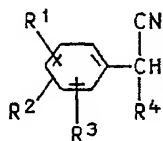
3. 5-[N-Methyl-N-(n-hexyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-  
30 valeronitril und seine Enantiomeren

4. 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethyl]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren

- 35 5. 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexyl)ethyl]amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren

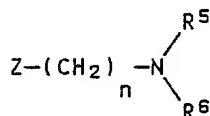
6. 5-{N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]amino-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren
7. 5-{N-Methyl-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]amino-2-phenyl-2-isopropyl-valeronitril und seine Enantiomeren
8. Verfahren zur Herstellung der basisch substituierten Phenylacetonitrile der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 a) Phenylacetonitrile der Formel II



II,

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III

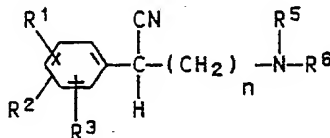


III,

worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n die angegebene Bedeutung haben und Z eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt oder

15

b) basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel IV



IV,

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n die angegebene Bedeutung haben mit Verbindungen der Formel V

20

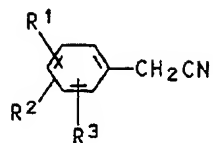


V,

worin R<sup>4</sup> und Z die vorstehende Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

25

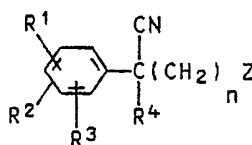
c) Phenylacetonitrile der Formel VI



VI,

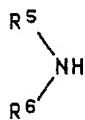
worin  $R^1$  bis  $R^3$  die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III und Verbindungen der Formel V umgesetzt oder

5 d) Phenylacetonitrile der Formel VII



VII,

worin  $R^1$  bis  $R^4$ ,  $n$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Alkylamin der Formel VIII

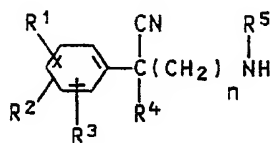


VIII,

worin  $R^5$  und  $R^6$  die obige Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

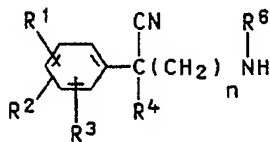
10

e) Phenylacetonitrile der Formel IX



IX,

bzw. der Formel X



X,

worin  $R^1$  bis  $R^6$  und  $n$  die beschriebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel XI bzw. XII

15

XI  $R^6-Z$  bzw. XII  $R^5-Z$

worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung (ausgenommen  $R^5 = H$ ) haben, zur Reaktion bringt oder

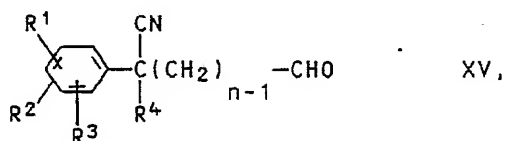
- f) - falls die Reste  $R^5$  und  $R^6$  eine mit dem Stickstoffatom verbundene  $CH_2$ -Gruppe enthalten - Phenylacetonitrile der Formel IX bzw. X mit Aldehyden der Formel XIII bzw. XIV

5 XIII  $R^7-CHO$  bzw. XIV  $R^8-CHO$

wobei  $R^7$  bzw.  $R^8$  so definiert sind, daß  $R^7-CH_2$  gleich  $R^5$  und  $R^8-CH_2$  gleich  $R^6$  bedeuten, unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

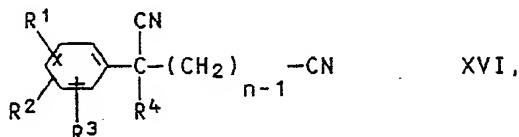
10

- g) Aldehyde der Formel XV



wobei  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten mit Alkylaminen der Formel VIII unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

- 15 h) Dinitrile der Formel XVI



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten in Gegenwart eines Alkylamins der Formel VIII reduziert oder

- i) Nitrile der Formel XVII bzw. XVIII

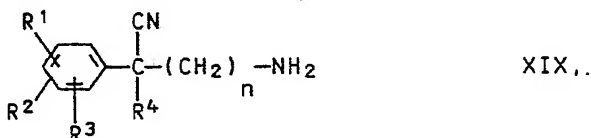
20

$R^7-CN$  XVII bzw.  $R^8-CN$  XVIII

wobei  $R^7$  bzw.  $R^8$  wie vorstehend definiert sind und  $R^7$  nicht Wasserstoff bedeuten kann, mit Phenylacetonitrilen der Formel IX bzw. X hydriert oder

25

- k) - falls  $R^6$  eine mit dem Stickstoffatom verbundene  $CH_2$ -Gruppe enthält - Phenylacetonitrile der Formel XIX



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten, in Gegenwart von Nitrilen der Formel XVIII hydriert

30



und in den so erhaltenen Verbindungen, falls R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, gewünschtenfalls eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe einführt und anschließend die Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

5

9. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Herzkreislauferkrankungen und asthmatischen Erkrankungen.

15

11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Magen- und Duodenalulcera.

20

25

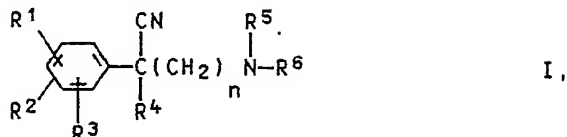
30

35

40

Patentanspruch für den Vertragsstaat Spanien

Basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel I



worin

5

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, Trifluormethylgruppen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen, Nitrogruppen oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen bedeuten, wobei auch jeweils zwei Reste in Nachbarstellung zusammen Methylendioxy-, Ethylendioxy-, 1,3-Dioxatetramethylen-, Propylen- oder Butylengruppen bilden können,

10

$R^4$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 8 C-Atomen oder eine Phenylgruppe ist,

15

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest darstellt,

$R^6$  einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls einen Ring enthalten kann, darstellt und

20

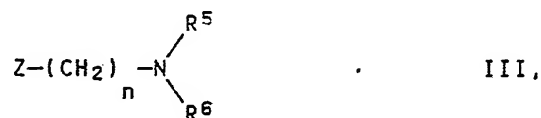
$n$  die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

sowie deren Antipoden und Salze mit physiologisch verträglichen Säuren,

25 a) Phenylacetonitrile der Formel II

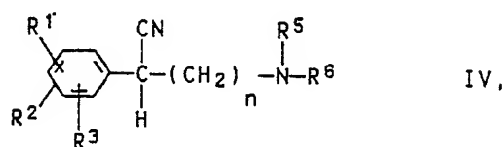


worin  $R^1$  bis  $R^4$  die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III



worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $n$  die angegebene Bedeutung haben und Z eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt oder

b) basisch substituierte Phenylacetonitrile der Formel IV



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und n die angegebene Bedeutung haben mit Verbindungen der Formel V

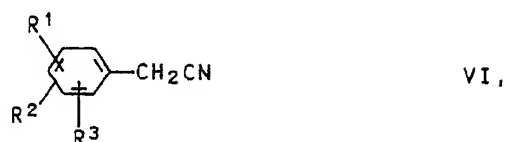
5

R<sup>4</sup>-Z

V,

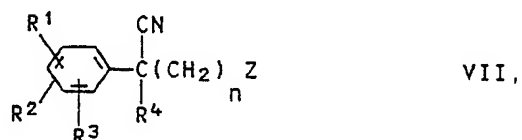
worin R<sup>4</sup> und Z die vorstehende Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

10 c) Phenylacetonitrile der Formel VI



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Aminen der Formel III und Verbindungen der Formel V umgesetzt oder

d) Phenylacetonitrile der Formel VII



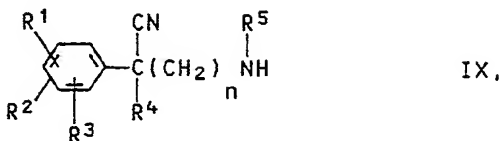
15

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, n und Z die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Alkylamin der Formel VIII

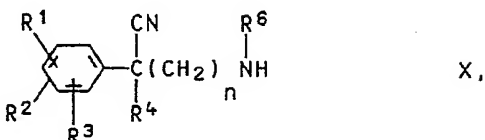


worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben, zur Reaktion bringt oder

e) Phenylacetonitrile der Formel IX



bzw. der Formel X



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> und n die beschriebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel XI bzw. XII

5                      XI            R<sup>6</sup>-Z            bzw. XII            R<sup>5</sup>-Z

worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und Z die oben angegebene Bedeutung (ausgenommen R<sup>5</sup> = H) haben, zur Reaktion bringt oder

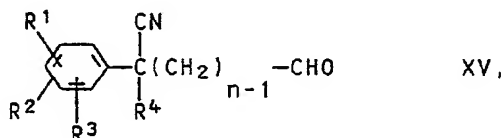
10 f) - falls die Reste R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> eine mit dem Stickstoffatom verbundene CH<sub>2</sub>-Gruppe enthalten - Phenylacetonitrile der Formel IX bzw. X mit Aldehyden der Formel XIII bzw. XIV

XIII            R<sup>7</sup>-CHO            bzw. XIV            R<sup>8</sup>-CHO

15

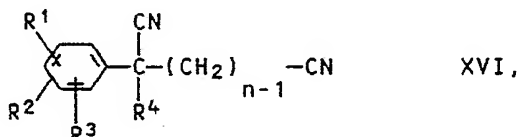
wobei R<sup>7</sup> bzw. R<sup>8</sup> so definiert sind, daß R<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub> gleich R<sup>5</sup> und R<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub> gleich R<sup>6</sup> bedeuten, unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

g) Aldehyde der Formel XV



20            wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und n dasselbe wie oben bedeuten mit Alkylaminen der Formel VIII unter reduktiven Bedingungen umgesetzt oder

h) Dinitrile der Formel XVI



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und n dasselbe wie oben bedeuten in Gegenwart eines Alkylamins der Formel VIII reduziert oder

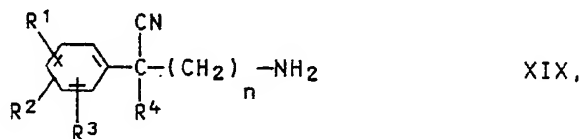
25

i) Nitrile der Formel XVII bzw. XVIII



5 wobei  $R^7$  bzw.  $R^8$  wie vorstehend definiert sind und  $R^7$  nicht Wasserstoff bedeuten kann, mit Phenylacetonitrilen der Formel IX bzw. X hydriert oder

10 k) - falls  $R^6$  eine mit dem Stickstoffatom verbundene  $CH_2$ -Gruppe enthält - Phenylacetonitrile der Formel XIX



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $n$  dasselbe wie oben bedeuten, in Gegenwart von Nitrilen der Formel XVIII hydriert

15 und in den so erhaltenen Verbindungen, falls  $R^5$  ein Wasserstoffatom darstellt, gewünschtenfalls eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe einführt und anschließend die Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

20

25

30

**Basic substituted phenyl acetonitriles, their preparation and medicaments containing them.**



**Patent number:** EP0271013  
**Publication date:** 1988-06-15  
**Inventor:** SEITZ WERNER DR; UNGER LILIANE DR;  
RASCHACK MANFRED DR; BALDINGER  
VERENA DR; RUEBSAMEN KLAUS DR;  
GRIES JOSEF DR  
**Applicant:** BASF AG (DE)  
**Classification:**  
**- International:** **A61K31/275; A61K31/335; A61K31/357;  
A61K31/36; A61P1/04; A61P3/00;  
A61P9/00; A61P11/00; A61P43/00;  
C07C67/00; C07C253/00; C07C253/30;  
C07C255/32; C07C255/35; C07C255/42;  
C07C255/53; C07C255/58; C07D317/50;  
C07D317/60; C07D319/08; C07D319/18;  
C07D321/00; A61K31/275; A61K31/335;  
A61K31/357; A61P1/00; A61P3/00;  
A61P9/00; A61P11/00; A61P43/00;  
C07C67/00; C07C253/00; C07C255/00;  
C07D317/00; C07D319/00; C07D321/00;  
(IPC1-7): A61K31/275; A61K31/335;  
C07C121/66; C07C121/75; C07D317/60;  
C07D319/08; C07D319/18**  
**- european:** C07C121/66B1; C07C121/75D;  
C07D317/60; C07D319/08  
**Application number:** EP19870117946 19871204  
**Priority number(s):** DE19863642331 19861211

**Also published as:**

 US4940780 (A1)  
 JP63156763 (A)  
 EP0271013 (A3)  
 DE3642331 (A1)  
 EP0271013 (B1)

more >>

**Cited documents:**

 US4593042  
 DE2631222  
 EP0147707  
 FR1449564  
 EP0064158

[Report a data error here](#)

**Abstract of EP0271013**

Basic-substituted phenylacetonitriles of the formula I in which R<1> to R<6> and n have the meaning given in the description, are suitable for combating diseases.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide